

Mainz 1976

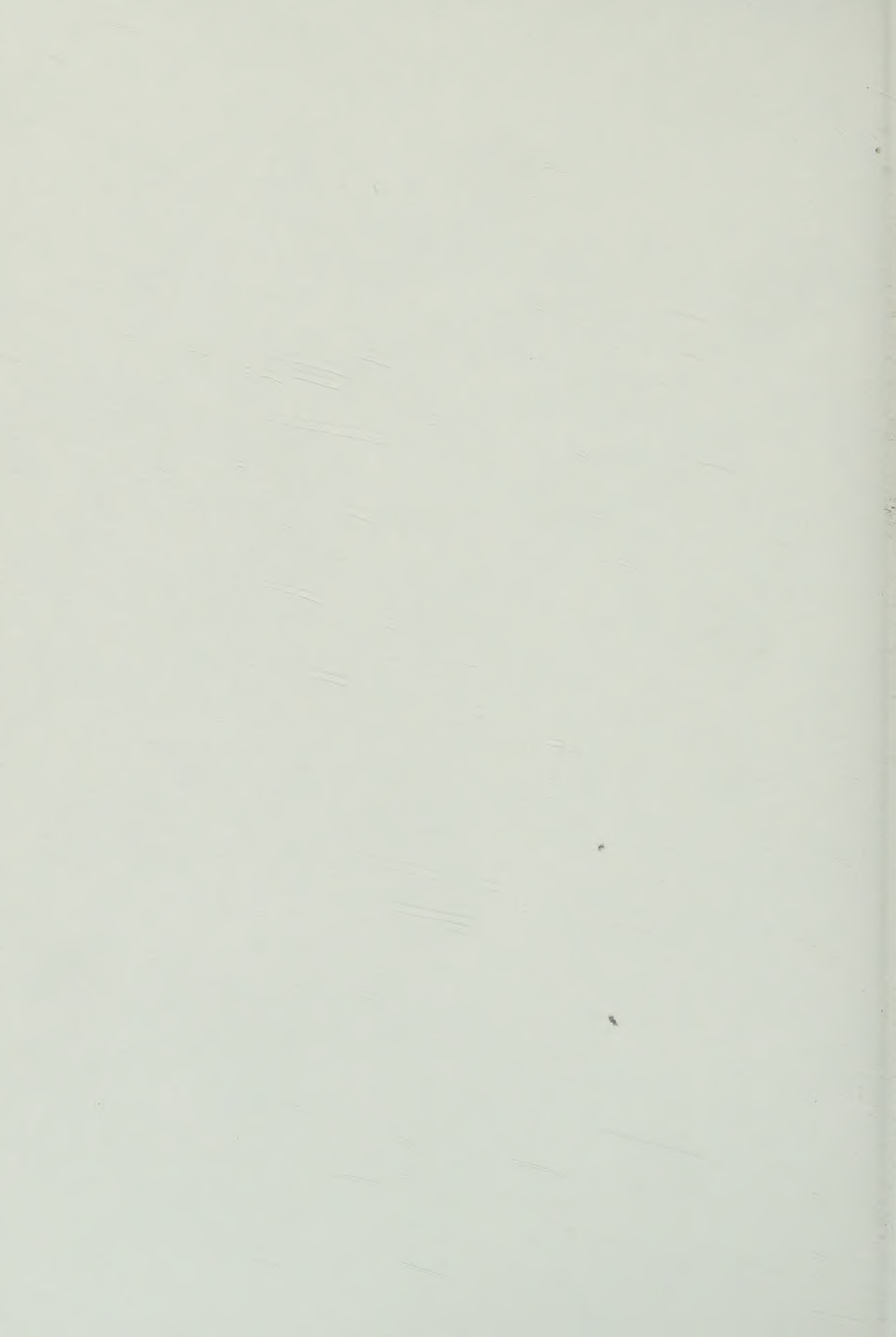
AUSSAGEWERT
DER NIERENFUNKTIONSSZINTIGRAPHIE
MIT ^{131}I -HIPPURAN
NACH COMPUTERVERARBEITUNG

CHRISTOPHER KNICK

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden
und der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

AUSSAGEWERT
DER NIERENFUNKTIONSSZINTIGRAPHIE
MIT ^{131}J -HIPPURAN
NACH COMPUTERVERARBEITUNG

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Zahnheilkunde
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Christopher Knick
aus
Leipzig

Mainz 1976

Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub
Referent: Professor Dr. P. Pfannenstiel
Korreferent: Professor Dr. H.P. Wolff

Tag der mündlichen
Prüfung: 5. Mai 1976



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11

INHALTVERZEICHNIS

Seite

I.	Einführung	3
II.	Theoretischer Teil	5
	Radiologische und nuklearmedizinische Nierendiagnostik	
	a/ Röntgenlogische Methoden	5
	1) Ausscheidungspyelographie	5
	2) Renovasographie	6
	b/ Nuklearmedizinische Verfahren	6
	1) Radioisotopennephrographie	6
	2) Nierenszintigraphie	8
	3) Nierensequenzszintigraphie	8
	4) Clearanceuntersuchungen mit Radio- nukliden	10
III.	Eigene Untersuchungen	11
	1/ Patientengut und Methodik	11
	a) Krankengut	11
	b) Klinische Untersuchung	14
	c) Röntgenologische Untersuchung	14
	d) Durchführung des nuklearmedizi- nischen Untersuchungsprogramms	15
	e) 1. Berechnung des Sekretionswertes bei Sequenzszintigraphie	18
	2. Berechnung des Gipfelzeit	18
	3. Berechnung der Halbwertszeit	18
	f) Erhebungsbogen	19
	g) Statistische Auswertungsverfahren	21
	2/ Ergebnisse	23
	A) Klinische Befunde	23
	B) Statistische Ergebnisse	31
	3/ Diskussion	39
IV.	Zusammenfassung	47
V.	Literaturverzeichnis	49

I. Einführung:

In der klinischen Diagnostik interner Krankheitsbilder fehlen bisher funktionsdiagnostische Methoden, die frühzeitig und aussagesicher leichtere oder seitendifferente Einschränkungen der Nierenfunktion erkennen lassen. Neben die radiologischen Verfahren sind in der Nierenfunktionsdiagnostik nuklearmedizinische Methoden getreten. Sie zeichnen sich durch einfache und risikoarme Anwendungstechniken und verhältnismäßig geringe Strahlenbelastung aus. Die in der Nuklearmedizin früher übliche Unterteilung in eine funktionelle und morphologische Diagnostik läßt sich nicht mehr aufrecht erhalten. Während mit dem Scanner durch die Abtastung der Radioaktivitätsverteilung eine Bildaufzeichnung erfolgt und Funktionsuntersuchungen durch extern aufgesetzte, mit einem Kollimator versehene Szintillationszähler durchgeführt werden, sind seit der Entwicklung großflächiger stationärer Detektoren Bildaufzeichnung und Funktionskurven in einem Untersuchungsgang zu gewinnen. Szintigrammsequenzen können in kurzen Intervallen über einen Kernspeicher auf ein digitales Magnetband geleitet werden, mit dem nach Untersuchungsende durch elektronische Datenverarbeitung der zeitliche Ablauf von Radioaktivitätskonzentrationen wählbarer interessierender Bereiche als Kurven aufgezeichnet werden. Dadurch lassen sich Anflutung, Konzentration und Entleerung der Tracersubstanzen in einigen Organsystemen beurteilen.

Die nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik ist zu einer wertvollen Ergänzung der klinischen Untersuchungsbefunde sowie der Laboratoriumsdiagnostik geworden. Neben die Isotopennephrographie als Methode zur Erfassung einer seitendifferenten Nierenfunktionsstörung ist in Ergänzung zur röntgenmorphologischen Nierendarstellung und Nierenangiographie die Nierensequenzszintigraphie mit der Angerkamera getreten.

Um die Wertigkeit der Nierensequenzszintigraphie zu überprüfen, sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit klinische Untersuchungsbefunde sowie Laboratoriumsmeßwerte von gesunden Probanden, einseitig bzw. doppelseitig Nierenkranken sowie von Hochdruckpatienten vergleichend gegenübergestellt werden. Es soll im folgenden berichtet werden über die klinischen und diagnostischen Methoden sowie die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen.

II - Theoretischer Teil

Radiologische und nuklearmedizinische Nierendiagnostik.

Die radiologischen Untersuchungsmethoden sind seit der Einführung der intravenösen Urographie wesentlich verbessert worden. Der weitaus größte Teil von klinisch vorkommenden Nephropathien kann mit diesem Verfahren diagnostisch erfaßt werden. Erkrankungen der ableitenden Harnwege werden mit der intravenösen Pyelographie meist sicher diagnostiziert. Veränderungen des Nierengefäßsystems und des Nierenparenchyms lassen sich durch die Renovasographie zuverlässig analysieren. Die röntgenmorphologische Diagnostik des Harnwegsystems wird von den nuklearmedizinischen funktionellen Untersuchungsmethoden (Isotopennephrographie, Nierenszintigraphie und Sequenzszintigraphie, Clearanceuntersuchungen) ergänzt. Die durch radiologische und nuklearmedizinische Methoden erhaltenen Informationen ermöglichen eine gezielte Therapie.

Untersuchungstechniken:

a.) Röntgenologische Methoden (20)

Die Technik der radiologischen Untersuchungsverfahren soll nur kurz zusammengefaßt erwähnt werden.

1/ Ausscheidungspyelographie

Die Untersuchung des Patienten erfolgt in Rückenlage im a.p.-Strahlengang. Nach einer Übersichtsaufnahme von Blase, Harnleiter und Nierenregion wird das Kontrastmittel injiziert oder bei schlechter Kontrastierung der Nieren in höherer Dosis infundiert. In der Folgezeit werden in Zeitabständen von 2, 3, 5, 10 und 20 Minuten p.i. weitere Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Aufnahmen bis zur 5. Minute werden durchgeführt, um die Ausscheidungsfähigkeit und eine eventuelle einseitige Ausscheidungsverzögerung der Nieren zu erfassen. Unter Kompression der Ureteren werden Füllungsbilder erzielt, die gegebenenfalls durch Tomographie der Nierenregion ergänzt werden.

2/ Renovasographie

Mit der Seldinger-Technik wird durch die A. femoralis ein Katheter bis zur Höhe des Nierenarterienabgangs in die Aorta vorgeschoben. Kontrastmittel wird unter Druck injiziert, anschließend erfolgen Serienröntgenaufnahmen. Wenn nötig wird die A. renalis selektiv dargestellt, erneut Kontrastmittel injiziert und weitere Serien werden aufgenommen. Mit ihnen kann die Parenchymphase und die arterielle Phase beurteilt werden.

b.) Nuklearmedizinische Verfahren

1/ Radioisotopennephrographie (RIN) (12, 25, 40)

Seit Einführung der Radioisotopennephrographie durch TAPLIN (35) werden Einstrom und Abstrom nierengängiger radioaktiver Substanzen mit zwei Szintillationssonden gemessen und als seitengetrennte Nierenfunktionsprüfung genutzt. 1960 hat NORDYKE (in 32) in der ^{131}J -ortho-Jod-Hippursäure eine einfach und nebenwirkungsfrei verwendbare Substanz ermittelt.

Nach intravenöser Injektion von ca. 25 μCi ^{131}J -Hippuran erhält man eine Radioaktivitäts-Zeit-Kurve, die durch kontinuierliche Messung von zwei von außen auf die Nierenregion angesetzte Strahlendetektoren 15-20 Minuten verfolgt wird. Diese Kurve weist drei Phasen auf:

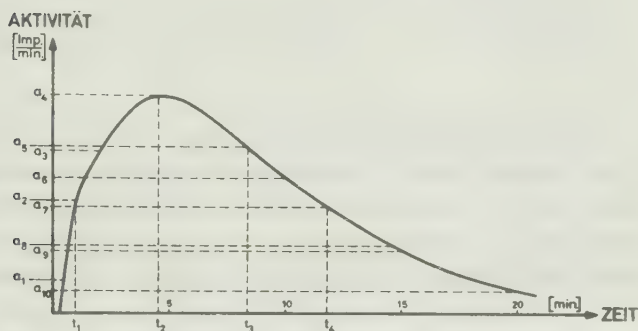
Phase I (Initialphase) dauert 10-30 Sekunden und erfaßt die Anflutung des Radiopharmakons.

Phase II (Sekretionsphase) dauert 2-5 Minuten und gibt die Anreicherung des Radiopharmakons in der Niere wieder.

Phase III (Exkretionsphase) hat eine Dauer von 5-15 Minuten. Sie entsteht durch den Abtransport der Testsubstanz aus der Nierenregion.

Zur Auswertung des RIN lassen sich aus den Meßkurven verschiedene Parameter ermitteln, z.B. Bestimmung des Sekretionsmaximums (Gipfelzeit), der Anfangsteilheit des Aktivitätsanstiegs (Sekretionswert) und die Halbwertszeit für den Anstieg bis Maximum.

In Abb. 1 sind das Schema eines Radioisotopennephrogramms und einige gebräuchliche Parameter dargestellt. (aus 12):



Aus der graphischen Registrierung ermittelte Größen:

I. Zeiten

- 1.) t_1 : Ende der Initialphase
- 2.) t_2 : Maximum
- 3.) t_3 : 75% des Maximums
- 4.) t_4 : 50% des Maximums

II. Amplituden

- 1.) a_1 : 30 sec nach Injektion
- 2.) a_2 : Ende der Initialphase
- 3.) a_3 : 2 min. nach Injektion
- 4.) a_4 : Maximum
- 5.) a_5 : 75% des Maximums
- 6.) a_6 : 10 min. nach Injektion
- 7.) a_7 : 50% des Maximums
- 8.) a_8 : 10 min. nach Maximum
- 9.) a_9 : 15 min. nach Injektion
- 10.) a_{10} : 20 min. nach Injektion

2/ Nierenszintigraphie (10)

Eine radiopharmakologische Tracersubstanz wird intravenös injiziert. Eine Stunde nach Injektion erfolgt die szintigraphische Darstellung. Ein apparativ bewegter Strahlendetektor mit fokussierendem Kollimator wird in mäanderförmiger Bewegung über die Nierenregionen geleitet. Ein damit gekoppeltes Schreibwerk registriert in unterschiedlicher Farbtintensität die Verteilung der Radioaktivität. Mit dieser Methode lassen sich Größe, Form und Lage des Nierenparenchyms beurteilen. Im Organ entstandene Parenchymdefekte werden als Speicherdefekte je nach Größe im Scan sichtbar.

3/ Nierensequenzszintigraphie (10, 41)

1964 wurden erstmals Kamerasysteme von SIGMAN, BENDER und BLAU für die Nephrogrammableitung eingesetzt. Zahlreiche Untersucher sehen seither in der Verwendung der Gammakamera nach ANGER wesentliche Vorzüge gegenüber der Anwendung einzelner Detektorsonden (13, 15, 21, 32, 33, 37, 38).

FARMELANT (8) hat die Szintillationssonden bei der Nephrogrammableitung vorsätzlich falsch eingerichtet. Dabei erhielt er Befunde wie bei Vorliegen einer Nierenarterienstenose bei gesunden Probanden mit normalen Blutdruck. TAUXE (36) teilte mit, daß bereits ein Einstellungsfehler der Sonden um 3 cm genüge um bei gesunden Patienten abnorme Nephrogrammkurven vorzutauschen. Bei Nieren mit abnormer Lage oder Transplantaten (38) ist die Verwendung einer Gammakamera günstiger wegen der Überlagerung der Nieren durch die Radioaktivitätsabstrahlung aus dem harnableitenden System. Bei unruhigen Patienten, die sich während der Untersuchung bewegen, lassen sich Interpretationsschwierigkeiten durch optische Kontrolle der Nierenposition auf den Szintiphotogrammen der Gammakamera vermeiden. Die durch fehlerhafte Detektoreinstellung entstehenden Probleme sind nicht die einzigen Nachteile der

Szintillationsmeßsonden gegenüber der Gammakamera. Größe und Form der Kristalle und Kollimatoren haben Einfluß auf die Nephrogrammkurve. Von der Niere der Gegenseite gelangt zum Teil Abstrahlung in den kontralateralen Detektor. Die Meßcharakteristik der Detektorsonden weist nicht wie bei der Gammakamera weitgehend parallel der Oberfläche, sondern mehr in gebogenen Linien zur Oberfläche des Szintillationskristalle unterschiedliche Empfindlichkeiten auf. Dadurch wird zusätzlich bei verschiedener Entfernung der Nieren vom Detektor (z.B. bei anatomisch unterschiedlicher Nierenlage) der Meßfehler bei Szintillationssonden schnell vergrößert (33).

Bei der Szintillationskamera erfaßt der Strahlendetektor die gesamte Nierenregion zur gleichen Zeit. Durch die hohe Empfindlichkeit wird die Anfertigung mehrerer Szintiphotogramme in kurzer zeitlicher Folge ermöglicht. ^{131}J -Hippursäure wird schnell in die Armvene injiziert. In der ersten Minute nach Injektion werden Szintiphotogramme mit einer Expositionszeit von je 15 Sekunden angefertigt. Mit ihnen wird die Anflutung des Radiopharmakons und die Durchblutung in den verschiedenen Teilbezirken der Niere beurteilt. Die Szintiphotogramme der ersten drei Minuten nach Injektion demonstrieren die sogenannte Parenchymphase der Niere. In den weiteren Minuten ergibt sich in den Szintiphotogrammen bei gesunder Niere eine Aktivitätskonzentration im Nierenmark, die dem intrarenalen Transport entspricht. Spätere Aufzeichnungen nach der 8. bis 10. und 24. bis 26. Minute geben die Eliminationsphase wieder. Auf Magnetband wird kontinuierlich die Aktivitätsverteilung in der Nierenregion mit einer Zeitkonstante von 30 Sekunden registriert. Die auf Magnetband gespeicherten Informationen können nach der Untersuchung ausgewertet werden. Die Funktionskurven beider Nierenareale und umschriebener interessierender Teilbezirke des Harntraktes lassen sich getrennt aufzeichnen.

4/ Clearanceuntersuchungen mit Radionukliden (29)

Von verschiedenen Möglichkeiten der renalen Clearancebestimmung hat wegen ihrer einfachen Durchführbarkeit die mit dem Ganzkörperzähler nach intravenöser Injektion von ^{51}Cr -EDTA oder ^{131}J -Hippuran registrierbare Clearance besondere praktische Bedeutung. Dabei wird die Abtransportgeschwindigkeit aus extrarenalen Körperbereichen gemessen. Die Nierenregion wird durch Bleiabschirmung abgedeckt. Darüber hinaus ist eine seitengetrennte Bestimmung des effektiven Nierenplasmastroms durch gleichzeitige Ableitung des Isotopennephrogramms möglich. Die nuklearmedizinische Bestimmung des seitengetrennten effektiven Nierenplasmastroms erfordert nach intravenöser Injektion von ^{131}J -Hippuran nur zwei Blutentnahmen während der Untersuchungszeit von 30 Minuten. Eine invasive instrumentelle Technik ist nicht erforderlich. Diese nicht belastende Untersuchung kann auch Schwerkranken zugemutet werden. Mit der katheterlosen seitengetrennten Clearance sind Nierenfunktionsverluste unterschiedlicher Genese zu erfassen. Abflußbehinderungen durch Obstruktionen können in gleichen Arbeitsgang mit dem Radioisotopennephrogramm aufgedeckt werden.

III - Eigene Untersuchungen

1. Patientengut und Methodik

a) Krankengut

Bei 171 Patienten der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden wurde aufgrund einer allgemein-internistischen Untersuchung die Indikation zur Isotopendiagnostik der Nieren gestellt. Die Indikation ergab sich durch Hinweise aus der Vorgeschichte oder klinischen Befunden. Aufgrund der Diagnosen erfolgte eine Gruppeneinteilung in Gesunde, nierengesunde Hypertoniker (Stadium I und II), beidseits und einseitig Nierenkranke. Eine weitere Unterteilung erschien wegen zu geringer Fallzahlen nicht sinnvoll.

Bei der Gruppe der untersuchten Gesunden handelte es sich um 29 normotensive Personen, die aufgrund der klinischen, anamnestischen und Labordaten als nephrologisch gesund eingestuft wurden. Sie dienten als Kontrollkollektiv. 85 Personen waren nierenkrank, davon wurden 50 als beidseitig nierenkrank angesehen. Bei 40 Untersuchten handelte es sich um essentielle Hypertoniker (WHO Stadium I und II) (39). Hier waren Patienten mit einer Nieren- oder Stoffwechselerkrankung ausgeschlossen. Nur bei 17 Personen war keine eindeutige Einordnung unter die vorgenannten Diagnosegruppen möglich, so daß sie lediglich in der Gesamtgruppe aufgeführt sind.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten aller Kollektive geht aus Tabelle 1 hervor:

Tabelle 1 Alters- und Geschlechterverteilung der untersuchten
Gesunden, beidseitig Nierenkranken, rechtsseitig und
linksseitig Nierenkranken sowie der Hypertoniker

Gesamt	Gesund 29		Bds. Kranke 50		Re.-Kranke 25		Li.-Kranke 10		Hypertoniker 40	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Alter	22	7	26	24	11	14	8	2	33	7
bis 35	5	2	2	2	2	3	1	1	5	1
36-45	5	2	5	9	2	6	5	1	14	4
46-55	4	2	9	7	5	3	2	-	8	1
56-x	8	-	10	6	2	2	-	-	6	1

Unter den erkrankten Patienten ergaben sich die in der Tabelle 2 aufgeführten Diagnosenhäufigkeiten.

Tabelle 2 Diagnosenhäufigkeiten in gesamten Untersuchungs-
gut der Nierenkranken (teilweise mehrere Dia-
gnosen bei demselben Patienten)

arterielle Hypertonie	92
normaler Nierenbefund	70
Diabetes mellitus	38
chronische Pyelonephritis	33
Nephrolithiasis	19
Hyperurikämie	17
Nephroptose	14
Hypernephroides Carcinom	4

Da nicht ausreichend große Kollektive umschriebener Gruppen von Nieren- und Hochdruckkranken gebildet werden konnten, wurden die Untersuchungsgruppen nach linksseitig Nierenkranken, rechtsseitig Nierenkranken und beidseitig Nierenkranken differenziert.

Die folgenden Tabellen geben eine Aufschlüsselung der Diagnosen bei den verschiedenen Krankheitsgruppen.

Tabelle 3 Gesicherte Diagnosen bei beidseitig Nieren-
kranken (n=47)

Pyelonephritis bds.	29
Nephrolithiasis bds.	7
Glomerulonephritis	4
Phenacetinniere	3
Nierencysten, Cystenniere	3
Cyste (n)	11
Hydronephrose	4

Tabelle 4

Gesicherte Diagnosen bei rechtsseitig Nierenkranken (n=25)

Solitärzysten	6
Nephroptose	6
Pyelonephritis	5
Nephrolithiasis	3
Nierentuberkulose	2
Nierenarterienstenose	1

Tabelle 5

Gesicherte Diagnosen bei linksseitig Nierenkranken (n=10)

Nephrolithiasis	7
Solitärzysten	2
Hypernephroides Carcinom	1

b) Klinische Untersuchung

Nach dem üblichen Untersuchungsgang an der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden wurde bei allen Patienten ein ausführliches Laborwerteprogramm mit Bestimmung von BSG, Blutbild, Differentialblutbild, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Leberfermenten, Elektrophoresediagramm, Lipiden, Blutzucker und Elektrolyten im Serum einschließlich Harnanalysen mit qualitativer und quantitativer Bestimmung der Eiweiß-, Zell- und Bakterienausscheidung durchgeführt. Zusätzlich wurde bei einem Teil der Patienten als Nierenfunktionsprüfung die Kreatinin- oder die ^{51}Cr -EDTA-Clearance bestimmt (n = 115).

c) Röntgenologische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde eine Ausscheidungsurographie vorgenommen. Die Auswertung der Röntgenbilder wurde ohne Kenntnis der übrigen klinischen und Laborbefunde von einem Radiologen durchgeführt.

d) Durchführung des nuklearmedizinischen Untersuchungsprogramms

Die Patienten erhielten 30 min. vor Untersuchungsbeginn 1/2 bis 1 l Flüssigkeit zu trinken und wurden anschließend mit dem Rücken vor den Detektor der Angerkamera (Pho-Gamma III, Fa. Nuclear Chicago, 1000-Loch Kollimator mit parallelen Bohrungen) gesetzt. An die Gammakamera angeschlossen war ein 4096-Kanal-Analysator, der nach vorwählbaren Zeitabständen die pro Kanal aufsummierte Impulszahl auf eine Magnetbandeinheit überschrieb.

In eine Antecubitalvene wurden 4 $\mu\text{C}^{131}\text{J}$ -Hippuran/kg Körpergewicht als Bolusinjektion injiziert und in Zeitabständen von 30 sec. jeweils Summationsbilder auf das Band geschrieben. Zugleich wurden zu den üblichen Zeiten (10-30, 40-60 sec., 1-3, 4-6, 8-10, 14-16 und 20-22 min.) Szintifotos aufgenommen (Abb.2).

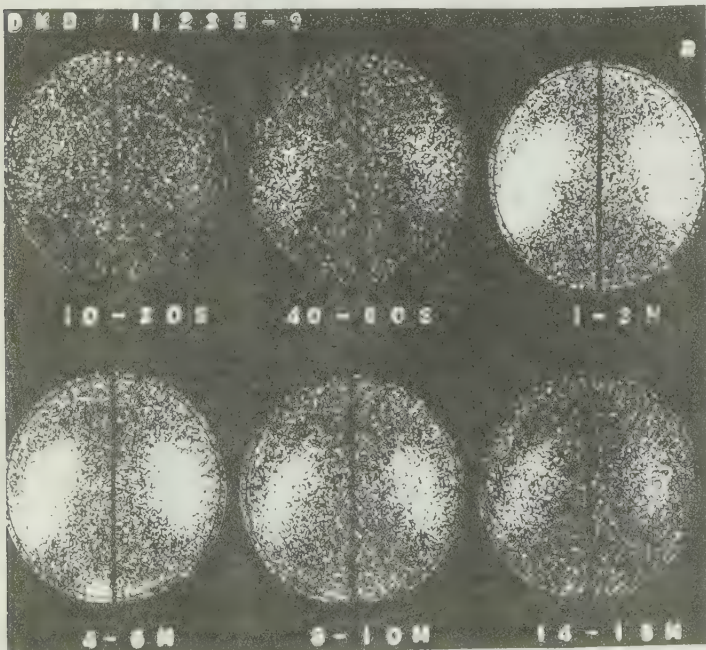


Abb.2: Szintifotos einer Nierensequenzszintigraphie nach i.v. Gabe von 4 $\mu\text{C}^{131}\text{J}$ -Hippuran/kg KG p.-a. vor der Angerkamera. Elektronische Teilung des Detektorfeldes. Man erkennt deutlich die bis zur 3. Minute erfolgende Anreicherung des radioaktiven Indikators sowie die nach der 16. Minute weitgehend beendete Ausscheidung.

Spätestens nach 30 min. wurde die Untersuchung beendet. 90 bis 120 min. p.i. wurde abschließend ein Nierenszintigramm auf einem konventionellen Farbscanner geschrieben.

Nach einem von AMMENDE (1) entwickelten Rechnerprogramm erfolgte die Auswertung.

Anhand der Bandaufzeichnungen wurden nach Abschluß der Patientenuntersuchung interessierende Nierenareale und ein Feld für die Backgroundberechnung mit x/y-Koordinaten in der Bildspeichermatrix des Vielkanalanalysators festgelegt. (Abb.3)

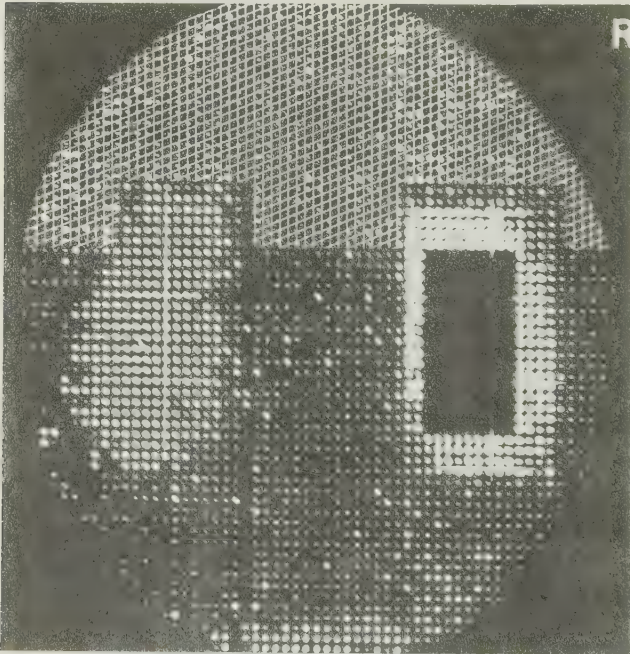


Abb.3: Darstellung der Nieren im Kernspeicheroszilloskopbild nach Beendigung der Untersuchung und Anwählen einer "region of interest" im Bereich der rechten Niere. Im oberen Drittel des Kamerafeldes ist unter Ausblendung der Nieren der für die Subtraktion der Untergrundgewebsstrahlung gewählte Bezirk schraffiert dargestellt.

Um auch krummlinig begrenzte Areale anwählen zu können, wurde im Auswertungsprogramm die wahlweise additive und/oder subtraktive Kombination der Areale zu polygonalen Feldern vorgesehen, die den anatomischen Gegebenheiten mit ausreichender Genauigkeit anzupassen sind. In der Regel wurde jedoch mit standardisierten Feldern gearbeitet. Die Programmsteuerung wurde durch eine Steuerlochkarte angewählt. Zusammen mit den Steuerlochkarten wurden die auf Band gespeicherten Szintigramme auf einem Siemens-System 4004-45 mit 128 KB Hauptspeicher sequentiell ausgewertet. In den einzelnen Sequenzszintigrammblocks wurde die Aktivität im Bereich der Einzelareale von der Maschine ermittelt, hiervon wurde die Untergrundgewebsstrahlung anteilig subtrahiert. Zum besseren Vergleich verschieden großer Areale untereinander wurden die Aktivitätswerte auf die Kanalzahl bezogen. Innerhalb jeder Zeitreihe des Sequenzszintigramms wurden das Kurvenmaximum, die Gipfelzeit und die Halbwertszeit (ab Maximum), ferner die Anfangssteilheit der Reihe zur Bestimmung des initialen Aktivitätsanstiegs berechnet. Schließlich gab die Maschine die berechneten Parameter auf dem Zeilendrucker aus, ebenso die Zeit-Aktivitätsmatrix in Form einer Tabelle und als 2 Scharen von jeweils 8 Kurven. (Abb.4a + b) (s.S.24/25)

Zur Korrektur der Feldinhomogenitäten des Kameradetektors wurden täglich vor Beginn der Patientenuntersuchungen Phantombilder mit Hilfe eines planparallelen Flachphantoms auf das Magnetband geschrieben. Das Phantom wurde hierzu mit ^{131}Jod gefüllt. Die Maschine berechnete aus diesem Phantombild Korrekturfaktoren durch Gleitmittelbildung. Jedes Bild der folgenden Sequenzszintigramme wurde mit den ermittelten Faktoren korrigiert.

e) 1. Berechnung des Sekretionswertes (Anfangsteilheit des Aktivitätsanstiegs) bei der Sequenzsintigraphie

Hierzu wurden die nach 0,5, 1,0, 1,5 und 2 Minuten gemessenen Aktivitäten verwandt. Die Steilheit des initialen Kurvenanstiegs wurde mit Hilfe der folgenden Formel nach der Methode der kleinsten Quadrate errechnet:

$$ASTH = \frac{n \sum_{i=1}^n a_i t_i - \sum_{i=1}^n a_i \sum_{i=1}^n t_i}{n \sum_{i=1}^n (t_i)^2 - \left(\sum_{i=1}^n t_i \right)^2}$$

a: Aktivität t: Zeit i: initial n: 4

Die Berechnung wurde jeweils für die rechte und die linke Seite getrennt durchgeführt.

2. Berechnung der Gipfelzeit

Zur Bestimmung der Gipfelzeit wurde vom Rechner der Zeitpunkt der maximalen Aktivitätskonzentration ermittelt. Lediglich das erste Kurvenmaximum, dessen drei darauf folgenden Kurvenpunkte niedrige Werte aufzeigten, wurde verwertet.

3. Berechnung der Halbwertszeit

Die Halbwertszeit wurde vom Rechner als die Zeitdauer ermittelt, die bis zum Erreichen der Hälfte der maximalen Aktivitätskonzentration benötigt wurde.

f) Erhebungsbogen (Abb. 5)

Der Erhebungsbogen zur Erfassung der Patienten- und Untersuchungsdaten wurde so gestaltet, daß er als Ablochschemata zur Übertragung auf Lochkarten dienen konnte. Sämtliche Angaben und Meßwerte wurden den Krankengeschichten und den Original-Computerausdrucken der betreffenden Patienten entnommen.

Neben einer laufenden Nummer wurden in die Erhebungsbögen Identifikationsnummer und Name des Patienten aufgenommen, weiter Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe, ausgedrückt durch den sogenannten "SCHALL-Index". An nuklearmedizinischen Werten wurden Sekretionswert, Gipfelzeit und Halbwertszeit getrennt für rechts und links, sowie eine Codierung der Background-Subtraktion aus den Gammakameracomputerausdrucken notiert.

Die Ergebnisse des Serumkreatinins, der Kreatinin-Clearance bzw. ^{51}Cr -EDTA-Clearance-Untersuchungen und eines evtl. ausgeführten Volhard'schen Konzentrationsversuchs wurden auf den Erhebungsbogen übertragen.

Die nephrologischen Diagnosen wurden seitengetrennt aufgenommen, um einseitige und beidseitige Nierenerkrankungen zu unterscheiden. Weiterhin wurden Stoffwechselkrankheiten, Herz-Kreislaufferkrankungen und sonstige relevante Begleitkrankheiten vermerkt.

Werte wie Blutdruck, BSG, Serumelektrophoresedaten und Ergebnisse aus Urinalysen (Addis-Count) wurden für die Auswertung aufgenommen, später jedoch nicht für die statistische Analyse benutzt.

Die Aufschlüsselung des Krankengutes bezüglich des Körpergewichtes erfolgte nach dem Index von SCHALL (31), der sich aus dem Quotienten Istgewicht/Sollgewicht errechnet. Als Sollgewicht galten die auf Alter, Geschlecht, Größe und Körperbau bezogenen Idealgewichtsangaben der Metropolitan Life Insurance Company.

Bei den Patienten wurde das arithmetische Mittel der Werte für Personen mit mittelschwerem Knochenbau zugrunde gelegt.

g) Statistische Auswertungsverfahren

Die Patientendaten, klinischen Befunde, Laborwerte und nuklearmedizinischen Daten wurden vom Erhebungsbogen auf Lochkarte zur statistischen Weiterverarbeitung übertragen.

Es wurden folgende statistische Auswertungsverfahren durchgeführt:

1. Die szintigraphischen Meßwerte wurden untereinander und mit klinisch-chemischen Meßwerten in der Gesamtgruppe und den Teilgruppen durch die Produkt-Moment-Korrelation auf ihren Zusammenhang geprüft.
2. Innerhalb der einzelnen Gruppen wurde die Differenz der szintigraphischen Meßwerte der rechten und linken Niere mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft.
3. Unterschiede der Originalmeßwerte sowie der Rechts-Links-Differenz bei den verschiedenen Gruppen wurden mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft.

Dabei wurden die Nierengesunden getrennt den Rechts-, Links- und Beidseits-Kranken bei der Beurteilung der Differenzwerte gegenübergestellt, während von den Originalmeßwerten die Messungen rechts bei Gesunden und Rechts-Kranken und die Messungen links bei Gesunden und Links-Kranken und bei Hypertonikern und Gesunden alle Meßwerte verglichen wurden.

4. Durch eine einfache lineare Diskriminanzanalyse wurde untersucht, ob sich anhand nuklearmedizinischer Parameter Nierenkranke von Gesunden trennen lassen.
5. Zur Bestimmung der Zusammenhänge zwischen Kreatinin-Clearance und Serumkreatinin-Werten wurden diese in einem Plot-Diagramm graphisch gegeneinander aufgetragen und auf Übereinstimmung beurteilt.

6. Mit dem Wilcoxon Rangtest wurden zur Überprüfung des t-Tests Mittelwertsdifferenzen in den Fällen auf Signifikanz geprüft, in denen die Werte stark von der Normalverteilung abwichen.

Ein Ergebnis wurden als statistisch auffällig angesehen, wenn die Prüfgröße den bei $p = 0,05$ angegebenen Tabellenwert (7, 18) erreichte oder überschritt und als statistisch signifikant, wenn sie gleich oder größer ausfiel als der bei $p = 0,01$ aufgeführte Wert.

2. Ergebnisse

Den statistischen Ergebnissen seien einige typische nuklear-medicinische Befunde zum besseren Verständnis der nachfolgenden Tabellen vorangestellt.

A. Klinische Befunde

Die Computerauswertung macht eine quantitative Beurteilung der globalen Nierenfunktion, auch innerhalb begrenzter Nierenareale, im Seitenvergleich möglich. Eine ätiologische Differenzierung der zu Parenchymuntergang oder Funktionsverlusten führenden Nierenschädigung ist nicht möglich, wie einige klinische Beispiele zeigen sollen:

a. Normalbefund (Abb. 4a und b)

Das obere Drittel des Kamerasichtfeldes wird unter Ausblendung der Nieren (Abb. 3) für die Berechnung der Untergrundgewebsstrahlung benutzt (Kurve A Abb.4) und von allen folgenden Kurven anteilig subtrahiert. Über der gesamten rechten und linken Niere (Kurve C und D) sowie über Außenrand (Kurve E und F) und Nierenhohlraum (Kurve G und H) jeder Niere werden routinemäßig Areale ausgesucht. Einer optimal abgeleiteten Nephrogrammkurve entspricht ein in die innere Nierenkontur eingeschriebenes Areal (Kurve P und Q). Zusätzlich werden vom Rechner Areale über dem oberen (Kurve N und O) und unteren (Kurve J und K) Pol sowie über dem lateralen Rand (Kurve L und M) der Niere ausgedruckt.

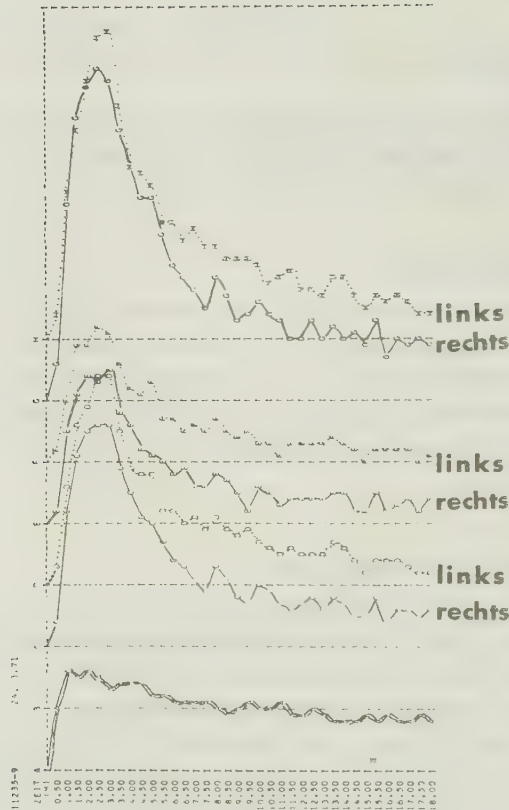


Abb.4a: Ausdruck der Nephrogrammkurven nach i.v. Gabe von $4 \mu\text{Ci } ^{131}\text{J-Hippuran/kg KG}$ und nach Computerauswertung: Jede Kurve besitzt ihre eigene Basislinie, die am linken Bildrand mit demselben Buchstaben gekennzeichnet ist. Normierung der Kurven in Impulse pro Flächeneinheit (Kanal). Von unten nach oben: A: Untergrundstrahlung, die anteilmäßig von allen übrigen Kurven subtrahiert wird; C und D: gesamte rechte und linke Niere; E und F: $(C + D) - (G + H)$: Außenränder der rechten und linken Niere; G und H: rechtes und linkes Nierenhohlraum.

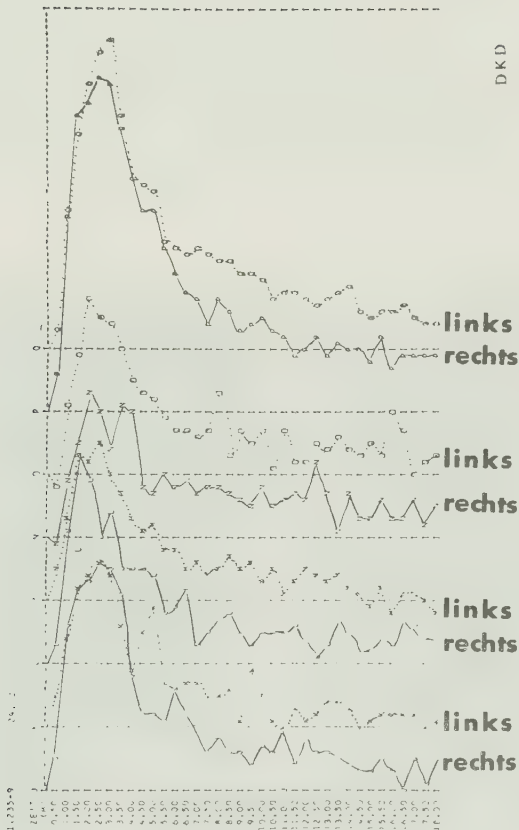


Abb. 4b: J und K: unterer rechter und linker Nierenpol;
L und M: lateraler rechter und linker Außenrand; N und O:
oberer rechter und linker Nierenpol; P und Q: Innenareal,
entsprechend einem ideal abgeleiteten Nephrogramm.

b. Dystopie, Lageanomalie und Abflußstörungen der Nieren

Im Fall einer mißgebildeten oder dystopen (Abb. 6a und b) Niere lassen sich mit der Gammakamera Areale eruieren, in denen die überlagernde Radioaktivität der aufgestauten Harnwege nicht stört (14). Hierdurch ist eine Beurteilung der tatsächlichen Funktionskurve des Parenchyms möglich. Das gleiche gilt auch für Abflußstörungen anderer Ursachen sowie für Funktionskontrollen transplanterter Nieren, die in der Regel im Becken dystop implantiert werden.



Abb. 6a: I.v. Pyelogramm bei rechtsseitiger Beckenniere.

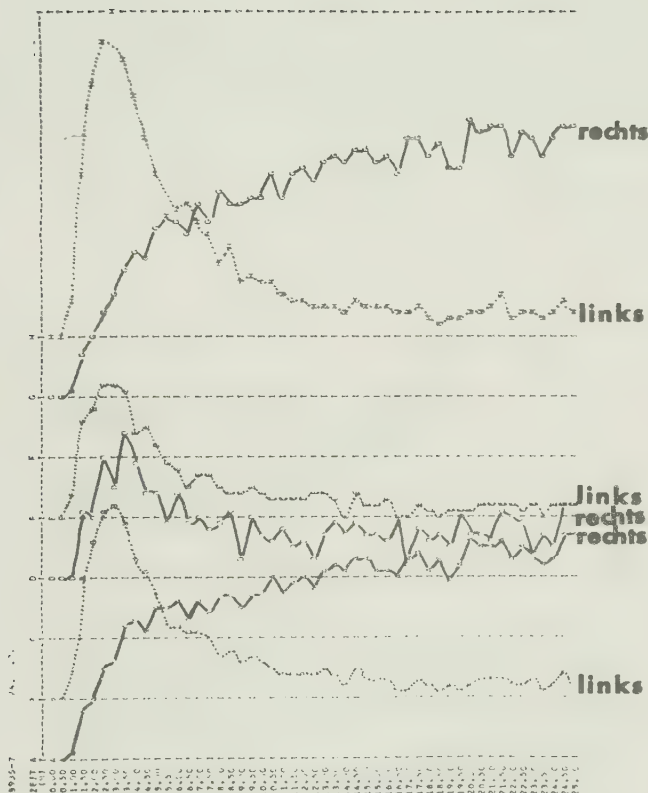


Abb. 6b: Ausdruck der Nephrogrammkurven bei rechtsseitiger Beckenniere. Im mittleren Kurvenpaar ließ sich über der rechten Niere eine normale Funktionskurve gewinnen, nachdem die überlagernde Radioaktivität des Nierenbeckens (oberes Kurvenpaar) von der über der gesamten Niere abgeleiteten Kurve (unteres Kurvenpaar) mit Hilfe des Rechners subtrahiert wurde.

c. Nierenarterienstenose

Die Nierenarterienstenose liefert kein spezifisches, nur für diese Erkrankung typisches Kurvenbild (2). Deshalb kann es im Einzelfall von Bedeutung sein, daß in allen Bezirken einer Niere der gleiche pathologische Kurvenverlauf nachzuweisen ist (Abb. 7). Im Fall einer Segmentarterienstenose ist allerdings nur in dem minderdurchbluteten Gefäßgebiet ein pathologischer Kurvenverlauf zu erwarten.

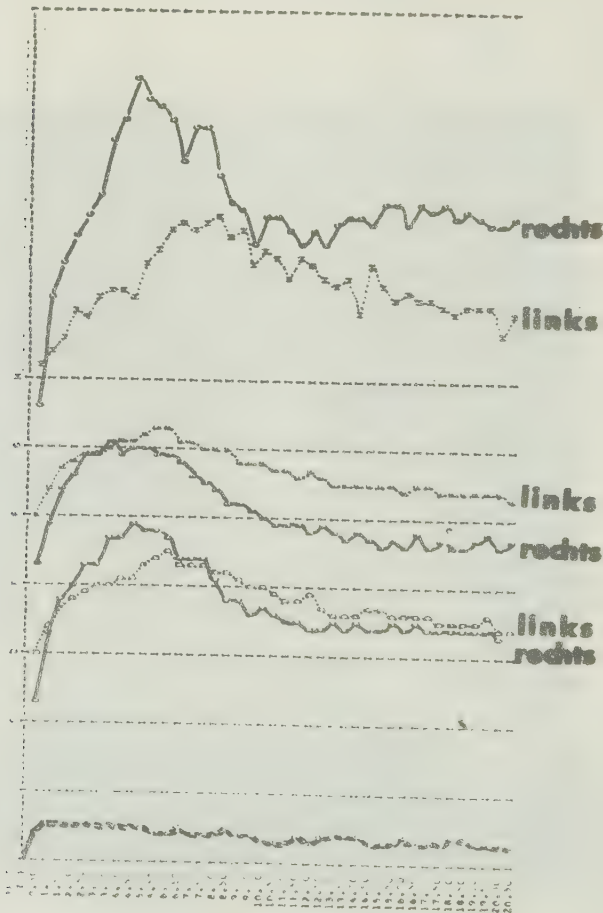


Abb. 7: Ausdruck der Nephrogrammkurven bei linksseitiger Nierenarterienstenose. Man erkennt den flacheren und späteren Kurvenverlauf linksseitig. Die Anordnung der einzelnen Kurvenareale entspricht Abb. 4a.

d. Urologische Erkrankungen

Vor urologischen Eingriffen an der Niere ist die verbleibende Funktion nach (Teil-) Nephrektomie unter Umständen für die Planung einer Operation entscheidend. Falls eine Teilnephrektomie geplant ist, läßt die Gammakamera abschätzen, wie hoch die verbleibende Restfunktion in dem zu erhaltenden Organteil sein wird. Im übrigen hat sich hier besonders die seitengetrennte katheterlose Clearance in der Methode nach OBERHAUSEN bewährt (30).

Tab. 6 Mittelwerte und Standardabweichungen des gesamten Untersuchungskollektivs, der Gesunden, der Hypertoniker und der beidseitig, der rechts- und links-Nierenkranken bezüglich Alter, Gewichtsindex (nach SCHALL), Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance sowie das Geschlechterverhältnis der betr. Gruppen

Merkmal	Fallzahl n:	Gesamt 171	Gesund 29	Hypertonie 40	Bds. Kranke 50	Li.-Kranke 10	Re.-Kranke 25
Geschlecht (m:w)		115 : 56	22 : 7	33 : 7	26 : 24	8 : 2	11 : 14
Alter		46,7 ± 11,3	45,1 ± 14,2	45,8 ± 10,1	49,3 ± 10,4	41,2 ± 6,03	44,4 ± 12,1
SCHALL-Index		1,21 ± 0,21	1,15 ± 0,15	1,24 ± 0,14	1,23 ± 0,26	1,29 ± 0,17	1,20 ± 0,24
Kreatinin (mg%)		0,93 ± 0,32	0,85 ± 0,15	0,95 ± 0,19	0,90 ± 0,31	0,89 ± 0,20	0,90 ± 0,21
Kreatinin-Clearance ml/min. 1,73 m2 (OF)		103,8 ± 31,1	103,8 ± 15,0	106,7 ± 30,1	104,4 ± 39,2	103 ± 39,8	97 ± 24,5

B . Statistische Ergebnisse

Das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Patienten betrug 115:56. Das Körpergewicht aller Patientengruppen lag vergleichsweise gleich hoch und der Schallindex betrug im Durchschnitt 1,2 (s. Tab. 1, S. 12).

Die einzelnen untersuchten Gruppen der Gesunden, nierengesunden Hypertoniker, beidseits und einseitig Nierenkranken zeigten in ihren Mittelwerten und Standardabweichungen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, Körpergewicht (ausgedrückt als Schallindex), Verhalten des Serumkreatinins und der Kreatinin Clearance. Die Einzelergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Die Serumkreatininwerte zeigten in der Gruppe der Gesunden niedrige Normalkonzentrationen. Weibliche Patienten überwogen in der Gruppe mit beidseitigen und rechtsseitigen Nierenerkrankungen. In den anderen Gruppen überwogen die männlichen Patienten. Bei den beidseitig Nierenkranken fand sich, gemessen an der Serumkreatininkonzentration und den Clearancewerten, keine wesentliche Einschränkung der Nierenfunktion. Im Vergleich zum gesunden Kollektiv war auch in den Gruppen der Rechts- und Linkskranken die Nierenfunktion nicht vermindert. Die Standardabweichung vom Mittelwert der Kreatinin-Clearance war in der Gruppe der Nierenkranken und der Hypertoniker erhöht. Die Zahl der mit der ⁵¹Cr-EDTA-Clearance untersuchten Patienten war zu niedrig (n=20), um eine Trennung in Untergruppen zu gestatten. Aus dem gleichen Grunde unterblieb auch eine Trennung der Gruppen nach anderen Laborwerten, sowie eine weitere Unterteilung nach Einzeldiagnosen.

Tabelle 7

Mittelwerte und Standardabweichungen im gesamten Untersuchungsgut, im Kollektiv der Gesunden, der Hypertoniker, der beidseitig Nierenkranken, sowie der rechts- und linksseitig Nierenkranken für Sekretionswert rechts, links, Gipfelzeit rechts, links, Halbwertzeit rechts und links.

im t-Test für unverbundene Stichproben:

 im Vergleich mit Gesunden signifikant ($p < 0,01$)
 im Vergleich mit Gesunden auffällig ($p < 0,05$)

	Gesamt 171	Gesund 29	Hypertonie 40	Bds.-Krank 50	Re.-Krank 25	Li.-Krank 10
Sekretionswert Re	$2,40 \pm 0,86$	$2,36 \pm 0,72$	$2,63 \pm 0,90$	$2,47 \pm 0,75$	$2,16 \pm 0,67$	$2,60 \pm 1,01$
Sekretionswert Li	$2,06 \pm 0,84$	$2,16 \pm 0,69$	$2,21 \pm 0,87$	$2,02 \pm 0,78$	$2,08 \pm 0,66$	$2,03 \pm 0,78$
Gipfelzeit Re	$5,19 \pm 1,65$	$5,08 \pm 1,51$	$4,48 \pm 1,10$	$5,26 \pm 1,70$	$5,54 \pm 1,53$	$5,00 \pm 1,10$
Gipfelzeit Li	$5,15 \pm 1,78$	$4,63 \pm 0,99$	$4,37 \pm 1,17$	$5,51 \pm 2,00$	$4,72 \pm 1,28$	$6,55 \pm 2,10$
Halbwertzeit Re	$8,83 \pm 8,78$	$7,37 \pm 5,07$	$8,61 \pm 13,9$	$10,1 \pm 7,36$	$7,87 \pm 4,70$	$7,30 \pm 4,88$
Halbwertzeit Li	$7,98 \pm 8,22$	$6,84 \pm 5,46$	$7,20 \pm 10,6$	$8,62 \pm 6,61$	$5,17 \pm 2,41$	$15,9 \pm 15,5$

Mittelwerte und Standardabweichung für Sekretionswert, Gipfelzeit und Halbwertzeit rechts und links sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, lagen die Mittelwerte für Sekretionswert, Gipfelzeit und Halbwertzeit rechts höher mit Ausnahme der Gipfelzeit bei beidseits und links Kranken, sowie der Halbwertzeit bei Linkskranken. Sieht man die Gruppe der Gesunden als für Normalwerte repräsentativ an, so waren bei linksseitig nierenkranken Patienten im Vergleich mit der Gruppe der Gesunden die Gipfelzeiten und die Halbwertzeiten der betroffenen Seite signifikant verlängert ($t = 3,859$, $t = 2,737$). Auch bei einer Überprüfung dieser mit den t-Test gewonnenen Ergebnisse mit dem Wilcoxon-Test ergaben sich bei linksseitig Nierenkranken auf dem 5% Niveau signifikant höhere Werte für Gipfelzeit und Halbwertzeit links. Bei beidseits Nierenkranken ist die Gipfelzeit links im Vergleich zu Gesunden auffällig erhöht ($t = 2,183$).

Die Rechts-Links-Differenzen der Sekretionswerte, Gipfelzeiten und Halbwertzeiten wurden für die einzelnen Gruppen mit dem t-Test für verbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft. Die Unterschiede im Vergleich zu Gesunden wurde durch den t-Test für unverbundene Stichproben geprüft. Mittelwerte und Standardabweichungen der Rechts-Links-Differenzen der Gesamtgruppe, der Gesunden, der Hypertoniker, der beidseits, der rechts und der links Kranken bezüglich Sekretionswert, Gipfelzeit und Halbwertzeit sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Tabelle 8

Mittelwerte und Standardabweichungen für die rechts-links Differenzen von Sekretionswert, Halbwertzeit und Gipfelzeit im gesamten Untersuchungskollektiv, der Gruppe der Gesunden, Hypertoniker, beidseits Kranken, rechts- und linksseitig Nierenkranken. Signifikanzangabe im Tabellenfeld bezieht sich auf Abweichung der re-li-Differenz von 0

im t-Test für unverbundene Stichproben:

in Vergleich mit Gesunden signifikant ($p < 0,01$)

in Vergleich mit Gesunden auffällig ($p < 0,05$)

	Gesamt 171	Gesund 29	Hypertonie 40	Bds. Krank 50	Re-Krank 25	Li-Krank 10
Sekretionswert Re-Li	$0,35 \pm 0,62$ re li $p < 0,001$	$0,19 \pm 0,39$ re li $< 0,05$	$0,42 \pm 0,41$ $< 0,001$	$0,45 \pm 0,63$ n.s.	$0,07 \pm 0,57$ n.s.	$0,57 \pm 1,21$ n.s.
Gipfelzeit Re-Li	$-0,02 \pm 1,56$ n.s.	$0,22 \pm 1,19$ n.s.	$0,11 \pm 0,97$ n.s.	$-0,25 \pm 1,43$ n.s.	$0,82 \pm 1,65$ re > li $< 0,05$	$1,55 \pm 1,70$ re > li $< 0,05$
Halbwertzeit Re-Li	$0,80 \pm 8,40$ n.s.	$0,53 \pm 4,60$ n.s.	$1,40 \pm 9,22$ n.s.	$1,44 \pm 7,60$ n.s.	$2,70 \pm 3,90$ re > li $< 0,01$	$-8,56 \pm 16,6$ n.s.

n.s. = nicht signifikant.

Die Seitenunterschiede der Sekretionswerte, Gipfelzeit und Halbwertzeiten ergaben:

- a) höhere Sekretionswerte rechts, die bei Nierenkranken nicht mehr signifikant nachweisbar waren,
- b) höhere Gipfelzeit bei einseitig Nierenkranken auf der betroffenen Seite,
- c) eine längere Halbwertzeit rechts bei rechtsseitig Nierenkranken.

Im Vergleich mit Gesunden wurden für die Rechts-Links-Differenzen der Gipfelzeit und Halbwertzeit wieder signifikante Unterschiede bei linksseitig erkrankten Patienten nachgewiesen. Mit dem Wilcoxon-Test ließ sich nur für die Rechts-Links-Differenzen der Gipfelzeit bei Linkskranken im Vergleich mit Gesunden ein signifikant kleinerer Wert auf dem 5% Niveau nachweisen. Mit Ausnahme der rechtsseitig nierenkranken Patientengruppe war die Rechts-Links-Differenz der Sekretionswerte mit Überwiegen der rechten Seite auffällig größer als bei Gesunden.

Die Korrelationskoeffizienten der klinischen und nuklearmedizinischen Parameter (Tab. 9) zeigten, daß in den Gruppen der Gesunden, Hypertoniker und Beidseitskranken die Sekretionswerte, Gipfelzeiten und Halbwertzeiten jeweils rechts und links miteinander signifikant übereinstimmten, wobei die Sekretionswerte die höchsten Korrelationskoeffizienten erreichten. Mit steigenden Gipfelzeiten rechts und links stiegen bei Gesunden, Hypertonikern und Beidseitskranken auch die Halbwertzeiten rechts und links. Die rechten und linken Sekretionswerte korrelierten negativ mit den Halbwertzeiten rechts und links, waren jedoch bei der Halbwertzeit rechts nur bei Beidseitskranken und bei der Halbwertzeit links wiederum nur bei Gesunden und Hypertonikern signifikant. Es zeigte sich mit steigendem Alter eine Tendenz zur Verlängerung der Gipfelzeit und Halbwertzeit, die sich allerdings nur bei der Korrelation der Werte von Teilkollektiven bzw. für eine Körperseite statistisch sichern ließ. Die Kreatinin-Clearance ergab nur bei Gesunden und Beidseitskranken auffällige bzw. signifikante negative Korrelationen mit den Kreatinin.

Um die Genauigkeit der Kreatinin-Clearance zu überprüfen, wurden sämtliche Clearancewerte gegen die zugehörigen Kreatininwerte graphisch aufgetragen. Dabei ergab sich der bekannte Zusammenhang zwischen beiden Werten, wobei alle Meßpunkte innerhalb der Vertrauensgrenzen lagen. Bei gesunden Frauen ergaben sich signifikant niedrigere Kreatininwerte als bei Männern. Mit steigendem Alter verlängerte sich bei Gesunden die Gipfelzeit rechts sowie die Halbwertzeit links, das Kreatinin stieg, die Kreatinin-Clearance nahm ab. Die Kreatininwerte zeigten eine negative signifikante Korrelation mit den Sekretionswerten und eine positive auffällige Korrelation mit den Halbwertzeiten bei beidseits Nierenkranken.

Bemerkenswert war, daß sich keine Beziehungen zwischen Sekretionswerten und Kreatininwerten bei Gesunden und essentiellen Hypertonikern sichern ließen. Der Schallindex zeigte bei Gesunden eine auffällige negative Korrelation mit der Kreatinin-Clearance.

Mit einer einfachen linearen Diskriminanzanalyse wurde untersucht, ob sich aufgrund der nuklearmedizinischen Parameter beidseits Nierenkranke von Gesunden trennen lassen. Die beste Trennung ergaben die Werte der Gipfelzeit, dann in absteigender Reihenfolge Sekretionswert und Halbwertszeit gegenüber den Kreatininwerten. Jedoch war es mit allen Werten gemeinsam nicht möglich, signifikante Unterscheidungen beider Gruppen zu treffen.

3. Diskussion

Die Gammakamera scheint in der Isotopendiagnostik gegenüber Detektorsonden Vorteile zu haben (9, 33, 36). Allerdings entsteht bei Benutzung des Gammakamera-Systems ein neues, für die Kamera spezifisches Problem, die gerätebedingten Inhomogenitäten im Detektorfeld auszugleichen. Das Detektorfeld der Kamera läßt Zonen höherer und geringerer Strahlenempfindlichkeit erkennen. Untersuchungen mit planparallelen Phantommodellen haben Abweichungen der Empfindlichkeit bis zu $\pm 20\%$ innerhalb des Detektorfelds, auch bei guter technischer Geräewartung (22), ergeben. Die Korrektur der Feldinhomogenitäten mit einem ^{131}J -gefüllten Planphantom erfordert einen relativ großen technischen Aufwand, ist aber für die Zwecke einer quantitativen Auswertung der Sequenzszintigramme unentbehrlich. Wegen der damit verbundenen hohen Geräte- und Betriebskosten ist mit voller Berechtigung zu fragen, in welchen klinischen Anwendungsbereichen der Einsatz der Gammakamera für die Sequenzszintigraphie der Nieren sachlich und finanziell gerechtfertigt ist.

^{131}J -Hippuran-Sequenzszintigraphie

1. Physiologische Bedingungen

Ganz ähnlich wie para-Aminohippursäure wird ^{131}J -Hippuran glomerulär filtriert und tubulär sezerniert. Bei einmaliger Passage durch die Nieren werden bis zu 92% der Substanz extrahiert. Die Clearance im fallenden Plasmaspiegel liegt etwas niedriger (2) als die für die para-Aminohippursäure bekannten Werte. Als Normalbereich wird für die ^{131}J -Hippuran-Clearance für Männer 550 ± 127 , für Frauen $530 \pm 106 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche angegeben (27, 28).

Eine Reihe physiologischer Faktoren nimmt allerdings Einfluß auf die Nephrogrammkurve: Bei adipösen Patienten entsteht trotz optimaler Technik eine höhere Streustrahlung und damit eine

Beeinträchtigung der Meßgenauigkeit. Die natürliche Asymmetrie der Nierenposition führt durch die größere Objekt-Detektor-Entfernung zu nicht unerheblichen Fehlern (33), die sich besonders bei Kippungen und Rotationen der Nieren in verschiedenen Ebenen auswirken können. Daneben ist der Hydratationszustand des Patienten entscheidend wichtig. Bei durstenden Patienten werden regelmäßig ein flacherer Anstieg, ein späterer Gipfel und ein verzögerter Abfall des Nephrogramms beobachtet (2). Es sollte mindestens ein Urinfluß von 3 ml/min gewährleistet sein, wie er auch für Clearance-Untersuchungen gefordert wird. Diuretika führen regelmäßig zu einer vermehrten Durchblutung des Nierenmarks, aber nicht zu einer höheren renalen Blutflußrate. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer ausreichenden Hydratation vor Beginn der Untersuchung.

2. Probleme bei der Subtraktion der Background-Strahlung

Die quantitative Auswertung des Nephrogramms in "regions of interest" mit Hilfe der Gammakamera bietet den Vorteil, daß der Anteil der Untergrundstrahlung gering bleibt, da die Größe der Nierenareale der Nierengröße angepaßt werden kann (2, 9, 13, 33). Das Problem, die Untergrundgewebsstrahlung subtrahieren zu müssen, stellt sich daher in viel stärkerem Maße für den Benutzer von einzelnen Detektorsonden, in Abhängigkeit vom Sichtfeld des Kollimators. SECKER-WALKER u. Mitarb. (32) betonen, daß der Störfaktor der Blut- und Untergrundradioaktivität mit Einschränkung der Nierenfunktion zunimmt. BRITTON und BROWN (4) haben ^{131}J -Humanserum-Albuminpartikel vor der Hippuraninjektion verabreicht, um mit der im Gefäßsystem verbleibenden Strahlung den Anteil der Untergrundgewebsstrahlung abschätzen zu können. Die Subtraktion der Backgroundaktivität wird jedoch mit dieser Methode nur näherungsweise erreicht, wie SECKER-WALKER u. Mitarb. (32) an Nephrektomierten bewiesen haben.

Bei der hier verwendeten Art der Backgroundsubtraktion (im oberen Drittel des Kamerasichtfelds unter Ausblendung der Nieren) wurde eine einfache, für klinische Zwecke ausreichend exakte Bestimmung erreicht, wie durch Versuche an einseitig Nephrektomierten bestätigt werden konnte. Der zusätzliche hohe Aufwand der Backgroundsubtraktion nach der Methode von BRITTON und BROWN mit einem weiteren Detektor über dem Mediastinum führt zu keiner weitergehenden Verbesserung. FARMELANT (8) hat gezeigt, daß bei der Methode von BRITTON und BROWN zusätzliche Fehler dadurch entstehen, daß der Backgroundanteil ständig wechselt und der Dynamik der Radioaktivitätselimination schlecht angepaßt ist. In Übereinstimmung mit HOLROYD (15) und SHORT (33) konnte man auch mit der hier entwickelten Methode nachweisen, daß eine vollständige Backgroundsubtraktion nicht zu erreichen war. Der dabei entstehende Fehler ist zumutbar, da eine mathematisch exakte Backgroundsubtraktion nicht möglich ist, aber eine deutliche Verbesserung der Informationsgenauigkeit des Nephrogramms erreicht wird.

3. Compartmentalanalyse aus dem Nephrogramm

SIGMAN, BENDER und BLAU haben 1964 mit dem Autofluoroskop erstmals Einzelnephrogramme über Cortex, Medulla und Pelvis jeder Niere abgeleitet. LOKEN u. Mitarb. (21) und KLÖPPEL (17) haben ebenfalls mit Hilfe eines Computers verschiedene Nierenanteile analysiert und wie HALKO (13) die typische Zeitverschiebung der Kurvenmaxima beobachtet und als "Transitzeit" des Indikators durch die Nieren zu deuten versucht. WANG (37) unterscheidet nach Versuchen an narkotisierten Hunden aufgrund der Veränderungen der Kurvenanteile über Rinde, Mark und Becken jeweils obstruktive, arterielle und venöse Nierenparenchymschädigungen. Derartige Versuche sind am Menschen nicht reproduzierbar. Zur Beurteilung dreidimensional angeordneter anatomischer Strukturen, wie sie in der Niere vorliegen, ist natürlicherweise ein zweidimensional

abbildendes System überfordert. Ferner ist das Auflösungsvermögen des Systems nicht ausreichend, um den Einfluß der Atembewegung auf die Nieren sowie den Anteil der Backgroundaktivität auszuschalten. Zudem werden die statistischen Schwankungen über kleineren Arealen so hoch, daß in den meisten Fällen keine befriedigende Auswertung mehr gelingt. Erst ab einer Größe von ca. 4 cm^2 können kleinere Teilareale der Niere unabhängig von ihrer anatomischen Zuordnung zu Rinde, Mark oder Becken, einzeln analysiert werden. Hinweise für eine lokalisierte Parenchymschädigung innerhalb einer Niere, z. B. bei Vorliegen einer Nierentuberkulose, von Zysten, Tumoren, Segmentarterienstenosen etc., lassen sich daher erst ab dieser Größe der Läsion gewinnen. Bei der Seltenheit derartiger Befunde, sofern sie nicht bereits durch das obligatorische Ausscheidungsuurogramm nachgewiesen werden können, ist die Diskussion derartiger Möglichkeiten zwar theoretisch interessant, eine klinische Anwendung wird sich hieraus jedoch kaum ergeben.

4. Berechnung verschiedener Funktionsparameter

Bei einer computergerechten Eingabe des Nephrogramms in eine Datenverarbeitungsanlage wurde der Vorteil genutzt, Funktionsparameter berechnen zu lassen. In der Literatur wird eine große Anzahl verschiedener, aus dem Nephrogramm gewonnener Meßwerte angegeben (z.B. bei HABERMEHL, 12). Von den meisten Autoren wird übereinstimmend die Steilheit des Kurvenanstiegs und des -abfalls durch die Funktionsparameter Sekretionswert, Eliminationshalbwertszeit, Gipfelzeit u. a. erfaßt. Da diese Parameter für den Kliniker nicht mit den Begriffen der Funktion oder der Obstruktion gleichzusetzen sind, besitzen sie nur beschränkten Aussagewert. Einzelne Autoren bevorzugen daher auch heute noch die Auswertung nach dem optischen Eindruck über den Kurvenverlauf und berufen sich auf ihre spezielle Erfahrung hiermit. So betont MAXWELL (in: 2), daß keine der aufwendigen Berechnungen gleich gute Ergebnisse wie die

qualitative Überprüfung der Kurvenverläufe erbringe. Vor allem im Grenzbereich würden nicht immer pathologische Meßwerte berechnet, während der Kurvenverlauf bereits pathologisch "aussehe". Derartige Interpretationen sind nicht allgemein gültig und nicht objektivierbar. Es ergab sich somit zwangsläufig die Notwendigkeit, anhand von statistischen Zahlen die Aussagekraft des Nephrogramms zu überprüfen.

5. Statistische Auswertung

Gegenüber Literaturangaben (25) weichen unsere Normalwerte der Funktionsparameter bei Gesunden teilweise ab. Die von PABST und HÖR (25) gewonnenen Werte stammen allerdings ausschließlich von Messungen mit zwei Detektorsonden und sind schon deshalb mit den Kameramessungen nicht vergleichbar. Im Gegensatz zu den sonst üblichen Untersuchungsverfahren an liegenden Patienten wurde bewußt im Sitzen untersucht. Hierdurch sollten auch Funktionsstörungen unter Orthostasebedingungen, z.B. bei Nephroptosen (6), erfaßt werden. Die rechtsseitig höheren Sekretionswerte sind auch bei anderen Untersuchern aufgetreten (17, 25), wobei eventuell überlagernde Anteile der Leber und die natürlichen Größenunterschiede der Nieren dies erklären können. Mit Ausnahme einer negativen Korrelation zwischen Serumkreatinin und Sekretionswerten, bzw. Halbwertzeiten, ausschließlich bei der Patientengruppe mit beiderseitigen Nierenerkrankungen, ließ sich keine relevante Beziehung zwischen klinischen und nuklearmedizinischen Befunden herstellen. Die oben erwähnten gegenüber Gesunden signifikant höheren Gipfelzeiten und Halbwertzeiten links bei Linkskranken sind durch Stauungserscheinungen erklärt. In der relativ kleinen Gruppe von 10 Patienten waren allein 7 Patienten mit Nephrolithiasis (Tabelle 5) und partieller Obstruktion enthalten. Diese Tatsache entwertet die statistisch signifikanten Befunde. Es muß somit hervorgehoben werden, daß keiner der nuklearmedizinischen Meßwerte in der Lage war, einen hinreichenden Hinweis auf eine Nieren-

erkrankung zu geben. Nur durch die Summe der klinischen, röntgen-diagnostischen und laborchemischen Befunde konnten Informationen für die Beurteilung der Patienten gewonnen werden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wird die Wertigkeit des Nephrogramms meist höher eingeschätzt (25, 26). HABERMÄHL (12) sieht die wesentliche Bedeutung des Nephrogramms in der Beurteilung der Nierenfunktion, der Nierendurchblutung und von Abflußstörungen. Im ganzen Patientengut waren mit Hilfe der Nephrographie Gesunde und Kranke nicht voneinander zu differenzieren. Darüber hinaus ist aus den oben erwähnten zahlreichen Gründen das Nephrogramm innerhalb größerer Patientenkollektive so starken Schwankungen unterworfen, daß erst bei wesentlich höheren Nierenfunktions-einschränkungen mit einem pathologischen Befund zu rechnen ist. Die nephrographischen Parameter werden daher erst jenseits des sog. "kreatininblinden Bereichs" (Glomerulumfiltrat 50 ml/min x $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) pathologisch ausfallen. Selbst bei einer Erhöhung der Kreatininwerte zwischen 1,5 bis 2,0 mg/100 ml waren aufgrund der Befunde von MÜLLER (24) noch 16% der Nephrogramm-kurven bei Patienten mit Pyelonephritis unauffällig. Damit ist das Serumkreatinin ein empfindlicherer Parameter für die Nierenfunktion als das Nephrogramm. Somit ist verständlich, daß auch bei den untersuchten Patienten, deren Glomerulumfiltrat im Mittel bei 103 ml/min x $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche lag, das Nephrogramm keinen pathologischen Befund zeigen konnte. Das Nephrogramm ist damit als Suchmethode zur Aufdeckung von geringen bis mäßig ausgeprägten globalen Funktionsstörungen nicht geeignet.

6. Spezielle Indikationen der Isotopennephrographie mit ^{131}J -Hippuran

Der Anwendungsbereich für einen sinnvollen Einsatz der Isotopen-nephrographie muß daher strenger gefaßt werden. Insbesondere wird die Suchdiagnostik der Nierenarterienstenose immer wieder als die

Domäne der Nephrographie bezeichnet. MAXWELL (in : 2) hat große Sammelstatistiken von 2100 Patienten mit Nierenarterienstenosen zusammengetragen, wobei nur 13% der angiographisch gesicherten Stenosen durch das Nephrogramm nicht erfaßt wurden. Die Zahl der falsch positiven Befunde wird mit 16% angegeben.

BUCHBORN (5) sieht in der Anwendung der Nephrographie wegen der hohen Zahl falscher Befunde keine wesentlichen Vorteile. Aus klinischer Sicht ist dieser Einwand weitgehend berechtigt, da durch die Renovasographie zuverlässigere morphologische Befunde erhoben werden können, die jedoch wenig über die funktionelle Wirksamkeit der Stenose aussagen. Zur Funktionsbeurteilung kann hier die Isotopendiagnostik hilfreich sein.

Dagegen ist in Kombination mit der Ganzkörper-Clearance nach OBERHAUSEN (27, 28) die seitengetrennte Bestimmung des effektiven Nierenplasmastroms unter Zuhilfenahme des Isotopennephrogramms von Bedeutung, insbesondere in der präoperativen Diagnostik des Urologen. Im Seitenvergleich von rechter zu linker Niere soll das Isotopennephrogramm mit einer Meßgenauigkeit von $\pm 8\%$ die Funktionsminderung einer Niere erfassen lassen, wie BRITTON mitgeteilt hat. Diese Befunde bedürfen sicher weiterer Bestätigung. Darüber hinaus ist bei einem relativ kleinen Patientenkreis die Verlaufsbeobachtung einseitiger Nierenerkrankungen vorwiegend bei Abflußstörungen und die Überwachung von Nierentransplantaten mit Hilfe der Isotopennephrographie klinisch sinnvoll.

Schlußfolgerung

Die ^{131}J -Hippuran-Sequenzszintigraphie mit der Gammakamera und kombinierter Computerauswertung ist aus folgenden Gründen wenig effektiv:

1. Aus dem Isotopennephrogramm sind ohne gleichzeitige Clearancebestimmung nur wenige brauchbare Informationen abzuleiten. Im Bereich gering eingeschränkter oder normaler Nierenfunktion ist das Isotopennephrogramm zu unempfindlich.
2. Der technische und finanzielle Aufwand ist zu hoch.

IV - Zusammenfassung:

171 Patienten eines gemischten allgemein-internistischen Krankengutes wurden eingehend klinisch untersucht; es wurde ein umfangreiches Laborwerteprogramm einschließlich qualitativer und quantitativer Urinalysen sowie eine Ausscheidungsurographie durchgeführt. Es handelte sich um Patienten mit normaler oder nur gering eingeschränkter Nierenfunktion. Bei allen Patienten wurde eine Isotopennephrographie mit ^{131}J -Hippuran als Funktions-szintigraphie mit der Gammakamera nach Anger abgeleitet. An Hand der auf Magnetband gespeicherten Nephrogramme wurden mit Hilfe eines Computerprogramms folgende Funktionsparameter bestimmt: Kurvenmaximum, Gipfelzeit, Halbwertszeit (ab Maximum) und die Steilheit des initialen Aktivitätsanstiegs zwischen 0,5 und 2 min p.i. Die Meßwerte wurden getrennt nach ihrer Seiten-zugehörigkeit zusammen mit den nephrologischen Befunden in der Gesamtgruppe und in den Teilgruppen:

- a) nierengesund
- b) rechts-, links- oder beidseits- Nierenkrank
- c) Hypertoniker 1. und 2. Grades ohne Nieren-
erkrankungen statistisch analysiert.

Die nuklearmedizinischen Parameter zeigten:

1. keine entscheidende Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körpergewicht, jedoch geringfügig höhere Gipfel- und Halbwertszeiten bei männlichen und älteren Personen,
2. eine für die einzelnen Parameter und Seiten wechselnde Trennbarkeit der klinischen Gruppen voneinander, die keine Entsprechung in den klinischen Parametern fand,
3. keine Trennung beidseits Nierenkranker von Gesunden bei multivariater Auswertung.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß die nuklearmedizinische Methode der Nephrographie mit Berechnung einzelner Kurvenparameter im Vergleich mit klinischen Befunden bei geringgradiger Nierenfunktionseinschränkung wenig diagnostische Aussagekraft hat.

V - Literaturverzeichnis:

1. AMMENDE, H.P., E.HECKING, P.PFANNENSTIEL:
Auswertung von Sequenzsintigrammen durch
elektronische Datenverarbeitung.
EDV in Medizin und Biologie 3 (1972), 77-82.
2. BLAUFOX, M.D.: Evaluation of Renal Function and Disease
with Radionuclides. Vol. 2.
S. Karger Verlag Basel (1972).
3. BREIT, A., K.-H.KÄRCHER (Hrsg):
Gemeinsamer Kongreß der Deutschen und Österrei-
chischen Röntgengesellschaft 1973, vo. 12.-14.4.
1973 in Wien Referateband, Thieme Verlag,
Stuttgart 1974.
4. BRITTON, K.E., N.J.G.BROWN: The renogram and its quantita-
tion. Brit. J. Urol. 41 (1969) 15.
5. BUCHBORN, E.: Nierenarterienstenose aus internistischer
Sicht. Münch. med. Wschr. 113 (1971) 65.
6. BOLL, U., H.LANGHAMMER, G.HÖR, H.W.FREY:
Funktionsuntersuchungen bei Nephroptosen mit der
o-131-Jod-Hippuran-Nephrographie.
Fortschr.Röntgenstr. 114 (1971), 407-415.
7. DOKUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen
6.Auflage Basel 1962.
8. FARMELANT, M.H., C.E.SACHS, S.G. and B.A.BURROWS:
A physiological model for the renal excretion
of labeled compounds.
H.Nucl.Med. 10 (1969), 664-671.
9. FARMELANT, M.H., C.E.SACHS, B.A.BURROWS:
The influence of tissue background radioactivity
on the apparent renal accumulation of radioactive
compounds.
J.Nucl.Med. 11 (1970), 112-117.

10. FEINE, U., K.ZUM WINKEL: Kapitel "Nieren" In: Nuklear-
medizin - Szintigraphische Diagnostik.
Thieme Stuttgart 1969, 294-319.
11. FILL, H., G.RICCABONA, I.HINTERDORFER, K.BRANDTLOW,
H.MADERSBACHER, K.SACHERER:
Die Bedeutung der seitengetrennten Isotopen-
clearance für die Klinik.
Zeitschr. f. Allgemeinmedizin 49 (1973), 1214-1216.
12. HABERMEHL, A., H.MOLLER, E.H.GRAUL: Parameter-Ermittlung
aus dem Radionephrogramm mit Hilfe eines Computers.
Münch.med.Wschr. 114 (1972), 1901-1908.
13. HALKO, A., G.BURKE, A.SORKIN, J.ENENSTEIN:
Computer-aided statistical analysis of the
scintillation camera 131-J-Hippuran renogram.
J.Nucl.Med. 14 (1973), 252-264.
14. HECKING, E., H.P.AMMENDE, P.PFANNENSTIEL:
Computerauswertung von Nierensequenzszintigrammen.
NUC-Compact 6 (1971), 24-25.
15. HOLROYD, A.M., G.D. CHRISHOLM, H.I.GLASS:
The quantitative analysis of renograms using the
gamma camera.
Phys.Med.Biol. 15 (1970), 483-492.
16. JOSEPH, K., E.H.GRAUL, K.WULFF, K.POPRUSSINEFF:
Funktionsszintigraphie in der nuklearmedizinischen
Diagnostik.
Deutsch. Ärzteblatt 36 (1972), 2269-2274.
17. KLÖPPEL, D.R.: Nierenserienszintigraphie und Funktions-
diagnostik mit 113 m-In-EDTA.
Ges.Nuklearmed.Mitt. 130, Hannover 1970.
18. KOLLER, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung
statistischer Zahlen.
4.Auflage Dr. Dietrich Steinkopf Verlag Darmstadt
1969.
19. LANGE, S.: Nuklearmedizinische und röntgenologische
Nierendiagnostik.
Therapiewoche 24, 38 (1974), 4115-4127.

20. LÖHR, E., P. MELLIN, G.RODECK, J.W. ROHEN:
Atlas der urologischen Röntgendiagnostik.
Schattauer Stuttgart 1972.
21. LOKEN, M.K., R.E.LINNEMANN, G.S.KUSCH: Evaluation of
Renal Function, Using a Scintillation Camera and
Computer.
Radiology 93, 1 (1969), 85-94.
22. MORRISON, L.M., F.P.BRUNO, W.MAUDERLI:
Source of gamma camera image inequalities.
J.Nucl.Med. 12 (1971), 785-791.
23. MÖLLER, H., E.H.GRAUL: Die chronische Pyelonephritis
im Spiegel von Szintigramm und Radionephrogramm.
Münch.Med.Wschr. 113 (1971), 645-652.
24. MÖLLER, H., E.H.GRAUL: Nephrographische Befunde bei
Retention harnpflichtiger Substanzen. Vorläufige
Mitteilung.
Münch.Med.Wschr. 113 (1971), 580-581.
25. PABST, H.W., G.HÜR: Nephrographie mit Radioisotopen.
In: EMRICH, D.: Nuklearmedizin, Funktionsdiagnostik,
Thieme Verlag Stuttgart, (1971), 275-293.
26. PETERS, P.E., H.U.PIXBERG, P.PFANNENSTIEL, W.HENNE,
H.WEISSLEDER: Messung der Nierendurchblutung mit
Radionukliden.
Münch.Med.Wschr. 116 (1974), 53-56.
27. PIXBERG, H.U., I.BAHLMANN, R.KLUGE:
Katheterlose Bestimmung der seitengetrennten
Nierendurchblutung.
Med.Klin. 66 (1971), 1015-1020.
28. PIXBERG, H.U., G.JUST: Die Bestimmung des effektiven
Nierenplasmastroms mit der ¹³¹-J-Hippursäure
Ganzkörperperclearance.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 156-161.
29. PIXBERG, H.U.: Katheterlose seitengetrennte Nierenclearance.
Deutsch. Ärzteblatt 70, 24 (1973), 1667-1672.

30. PIXBERG, H.U., K.ALTRÖCK: Quantitative Nierenfunktions-
messung mit Radionukliden in der nephrologischen
und urologischen Diagnostik.
Therapiewoche 23 (1973), 359-363.
31. SCHALL, H.: Nahrungsmitteltabellen.
München 1963.
32. SECKER-WALKER, R.H., E.P.SHEPHERD, K.J.CASSELL:
Clinical applications of computer-assisted
renography.
J.Nucl.Med. 13 (1972), 235-248.
33. SHORT, M.D., H.I.GLASS, P.VERNON: Use of the gamma camera
for ¹³¹I-Renography: a case study on a
nephrectomized patient.
J.Nucl.Med. 11 (1970), 758-760.
34. SIGMAN, E., M.BENDER, M.BLAU: Radiohippuran Renography
and Radiohippuran renal Autofluoroscopy.
J.of Urol. 92 (1964), 153-158.
35. TAPLIN, G.V., O.M.MEREDITH jr., H. KADE, C.C.WINTER:
The radioisotope renogram.
J.Lab.Clin.Med. 48 (1956), 886-901.
36. TAUXE, W.N., J.C.HUNT. M.K.BURBANK:
The radioisotope renogram.
Amer.J.Clin.Med. 37 (1962), 567-578.
37. WANG, Y.: Regional (compartemental) renogram for
hypertension evaluation.
Amer.J.Roentgenol. 118 (1973), 842-851.
38. WEISS, E.R., W.H.BLAHD, M.A.WINSTON, D.L.HARTENBOWER,
M.KOPPEL, P.B.THOMAS: Scintillation camera in
the evaluation of renal transplants.
J.Nucl.Med. 11, 2 (1970), 69-77.
39. WHO Technical Report Series 231, 6, (1972)
(Arterial hypertension and ischemic heart
disease).

40. ZUM WINKEL, K.: Nierendiagnostik mit radioisotopen.
G.Thieme Stuttgart 1964.
41. ZUM WINKEL, K., H.JOST: Funktionsszintigraphie der Nieren.
Act.Urologie 3 (1973), 1.

Herrn Prof. Dr. P. Pfannenstiel, Nuklearmedizinische Abteilung der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden, danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Hilfe.

Herrn Dr. Hecking habe ich für seine stetige freundliche Unterstützung, Frau Prof. Dr. Dr. P. Netter, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor Prof. Dr. Dr. S. Koller) für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung der umfangreichen Befunde zu danken.

Herrn Prof. Dr. H. P. Wolff, Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz bin ich für die Übernahme des Korreferates zu großem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 10. April 1947 wurde ich in Leipzig als Sohn des Arztes Dr. Bernhard Knick und seiner Frau Ursula geb. Böhmer geboren. 1949 siedelten wir nach Tübingen über, wo ich 1953 eingeschult wurde. Nach einem Umzug nach Stuttgart besuchte ich 1958 das Eberhard-Ludwig-Gymnasium. Nach einem erneuten Wohnortwechsel kam ich 1962 an das Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen, wo ich 1967 das Abitur bestand. Anschließend begann ich das Zahnmedizin-studium an der Johannes Gutenberg Universität in Mainz, wo ich im Frühjahr 1969 die naturwissenschaftliche und im Sommer 1971 die zahnärztliche Vorprüfung ablegte. Am 6. Juni 1974 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen. Seit 1. Februar 1975 leiste ich meinem Grundwehrdienst bei der Luftwaffe der Deutschen Bundeswehr in Sobernheim ab.

